

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук,  
професора Сидорчука Ігоря Йосиповича на дисертаційну  
роботу Христяна Геннадія Євгеновича на тему:  
"Протимікробні властивості нових композитних покриттів  
для стоматологічних імплантів", подану до прилюдного  
захисту у спеціалізовану вчену раду Д 64.618.01 Державної  
установи «Інститут мікробіології та імунології імені І.І.  
Мечникова Національної академії медичних наук України»  
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за  
спеціальністю 03.00.07-мікробіологія, 14-медичина.

### 1. Актуальність обраної теми дисертації.

Анатомічна і функціональна заміна втрачених зубів в останні десятиріччя здійснюється зубними імплантами - інертними алопластичними матеріалами. Найбільш поширеним типом зубного імпланту є ендостний. Не дивлячись на значні досягнення імплантології, що використовуються у стоматологічній практиці, досить часто у клінічній стоматологічній практиці лікарі зустрічаються із відторгненням імпланту. Причиною останнього є не тільки антигена не сумісність тканини, а частіше причиною є періімплантні запальні процеси, які обумовлюються патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами. Серед бактерій, що викликають запально-інфекційні процеси, є бактерії роду *Fusobacterium*, *Spirocheta*, *Bacteroides*, *Aggregatibacter*, *Tanarella*, *Porphyromonas*, *Staphylococcus*, *Escherichia* та інші ентеробактерії і дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

Одним із провідних принципів під час встановлення зубних імплантів є мікробіологічний контроль і профілактика мікробних, особливо бактеріальних періімплантних запальних захворювань. Разом з тим, у більшості випадків антимікробна терапія і профілактика малоефективна (до 60 %), що потребує проведення пошуків нових і вдосконалення відомих профілактичних заходів попередження періімплантних захворювань. Перспективним, з нашої точки зору, є надання поверхні імпланту високого рівня антимікробних властивостей для запобігання утворення патогенетичної біоплівки, що містить асоціацію різних за рівнем патогенності таксонів.

Таким чином, розробки нових покриттів для стоматологічних імплантів на основі застосування гідроксилapatиту, хітозану і декаметоксину є актуальним в сучасних умовах. Розробка нових покриттів, що забезпечать підвищення біосумісності тканин організму людини з матеріалом імпланту, а також може знизити частоту виникнення і тяжкість перебігу постімплантних інфекційно-запальних процесів, що визначає актуальність теми дисертаційного дослідження.

### 2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота Г.Є. Христяна виконана у рамках планової науково-дослідної роботи Національної академії медичних наук України (№97/2011) на тему: "Теоритичне та експериментальне обґрунтування розробки

нанокомпозитних покриттів на основі біополімерів та протимікробних засобів для медичних імплантів" (номер державної реєстрації 0111 U 004731), яка виконувалась у лабораторії протимікробних засобів ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечнікова НАМН України»

### **3. Новизна дослідження та одержаних результатів.**

Дисертаційна робота Г.Є. Христяна містить нові, науково-обґрунтовані результати, що у сукупності вирішують актуальне наукове завдання – мікробіологічне обґрунтування розроблених 18 зразків нових нанокомпозитних покриттів для стоматологічних імплантів на основі гідрооксилапатиту та препаратів, що мають високу антимікробну активність широкого спектру дії (хітозану, іонів срібла та декаметоксину); остоїнтегруючі речовини (хітозам, колаген), що підтверджено патентом .

Експериментальним шляхом виявлена висока антимікробна активність стосовно еталонних референтних і клінічних тест-штамів різних таксономічних груп мікроорганізмів щодо 18 нових нанокомпозитних покриттів для стоматологічних імплантів. Три серед них мали найвищу антимікробну активність та хороші остеоїнтегруючі властивості. Вони віднесені до таких, що є перспективними для подальшого вивчення в клінічних умовах. Резистентність у мікроорганізмів до антимікробної дії покриттів формується за пеніциліновим типом. Новизна наукових досліджень підтверджена одержаними від державного департаменту інтелектуальної власності МОН України 2 патентів на корисну модель.

### **4. Теоритичне і практичне значення основних наукових положень, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота Г.Є. Христяна має практичне спрямування і направлена на розробку способів одержання протимікробного покриття імплантів для використання у стоматології, що захищено патентами України на корину модель №89955 та №113906. Розроблені зразки нанокомпозитних покриттів на основі гідроксилапатину з декаметаксином проявляють високу антимікробну активність і рекомендуються для використання у клінічній практиці в стоматології.

Основні наукові положення, висновки, і практичні рекомендації, сформульовані у дисертації Г.Є. Христяна використовуються у навчальному процесі кафедр мікробіології, вірусології та імунології ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія», Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України, кафедри клінічної імунології та мікробіології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

### **5. Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Сформульовані Г.Є. Христяном основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації полягають у розробці нових нанокомпозитних покриттів для стоматологічних імплантів та у мікробіологічному

обґрунтуванні доцільності використання імплантів із специфічним покриттям у стоматологів для підвищення клінічної ефективності і профілактики періімплантних захворювань.

Для виконання завдань дослідження Г.Є. Христян використав стандартні еталонні штами патогенних та умовно патогенних бактерій і дріжджоподібних грибів роду *Candida*, що відносяться до різних (більше 20) таксономічних груп. Для одержання нанокompозитних покриттів були використані відповідні реактиви і способи синтезу з застосуванням методу термодепозиції з системою охолодження.

Обґрунтованість основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, підтверджується достатнім об'ємом лабораторних різнонаправлених досліджень. Статистичне опрацювання одержаних експериментальних результатів проведено за допомогою програмного пакету DIFWIN-1(ТОО «Еталон ПТЦ»).

Перераховане вище дозволяє оцінити основні наукові положення, висновки, практичні рекомендації та одержані результати, сформульовані у дисертації Г.Є. Христяном, як обґрунтовані.

#### **6. Достовірність основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій та одержаних результатів, сформульованих у дисертації.**

Сформульовані Г.Є. Христяном основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, які ґрунтуються на використанні сучасних лабораторних мікробіологічних методів дослідження із застосуванням нових апаратів. Дослідження морфології та елементарного складу поверхні покриттів проводилось за допомогою скануючого електронного мікроскопу РЕММА-102 (ВАТ «Selmi», Суми, Україна). Мікрофотографії автор одержував у режимі вторинних електронів за прискореній напрузі 20кВ. Елементний склад покриттів визначали за допомогою рентгенівського спектрометра з дисперсією за енергіями.

Одержані результати проведених наукових досліджень оцінювалися у порівняльному аспекті з відповідними контрольними показниками. Аналіз та узагальнення одержаних результатів проведено за допомогою математично-статистичного оцінювання.

Перераховане вище дозволяє оцінити основні наукові положення, висновки та одержані результати наукових досліджень, як достовірні.

#### **7. Повнота викладу основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій та одержаних результатів в опублікованих наукових працях та в авторефераті.**

Основні наукові положення, висновки, та одержані результати експериментальних досліджень доповідалися та обговорювалися на наукових форумах різного рівня в Україні та за кордоном у повній мірі та відображені у 28 наукових роботах (2 - одноосібно), серед них 1 монографія, 9 статей (7 – у наукових фахових журналах України, 2 – у міжнародних виданнях, 5 –

включено до міжнародних наукометричних баз), 2 патенти України на корисну модель, 1 методичні рекомендації, 1 інформаційний лист, 3 нововведення, 11 тез доповідей на наукових міжнародних конгресах, з'їздах, конференціях.

## **8. Структура і зміст дисертації.**

Дисертаційна робота Г.Є. Христяна написана державною мовою згідно «Вимог до оформлення дисертації» (Наказ Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р.), які визначають структуру та правила оформлення дисертації. Дисертація включає титульний аркуш, анотацію, зміст, перелік умовних позначень, основну частину, список використаних джерел, додатки.

Титульний аркуш дисертації оформлений за формою, наведеною у вимогах. Анотація подана українською та англійською мовами відповідно до встановленого зразка. В ній в лаконічній формі представлені основні наукові положення, висновки і результати досліджень із зазначенням наукової новизни і практичних рекомендацій. В анотації визначені всі реквізити згідно вимог наказу. Анотація закінчується чотирма ключовими словами і списком публікацій здобувача (19 наукових праць).

Перелік умовних позначень, символів, одиниць вимірювання і скорочень подано на 2-х сторінках і не викликає сумніву.

Основна частина дисертації Г.Є. Христяна містить: вступ, 6 розділів дисертації, в тому числі огляд літератури, матеріалів і методів дослідження та 4 розділів власних досліджень; висновків і переліку посилань.

У вступі Г.Є. Христян розкриває сутність наукової задачі та її значення для медичної науки, підстави та вихідні дані для розробки обраної теми дослідження. У вступі автор обґрунтовує вибір теми дослідження, мету і завдання дослідження відповідно до предмету та об'єкту дослідження; методи дослідження (фізико-хімічні, рентгенівської дифракції); мікробіологічні (антимікробна активність різних за структурою зразків покриттів імплантів); метод мікробної цитадгезії і рівень лімітування цитадгезії антимікробним покриттям; метод одержання стійких варіантів бактерій на поживних середовищах, що містять зростаючі концентрації суспензій матеріалу покриттів імплантів та математико-статистичні методи. Стисло викладена новизна основних наукових положень та отриманих результатів дослідження, їх практичне значення, апробація основних наукових положень, матеріалів дисертації та структура дисертації.

В огляді літератури представлені сучасні наукові положення стосовно створення і застосування імплантів у стоматології; характеристика періімплантних захворювань, що асоціюються із стоматологічними імплантими, а також значення протимікробних властивостей покриттів для попередження періімплантних захворювань. Відбір літературних першоджерел їх критичний аналіз і вибір наукового напрямку дослідження

засвідчує про високу ерудицію автора дисертаційної роботи.

Використані матеріали і методи дослідження відповідають основним напрямкам роботи. У дисертаційному дослідженні використані еталонні штами мікроорганізмів, що входять у міжнародну колекцію бактерії і грибів, а також клінічні штами мікроорганізмів, які виділені та ідентифіковані за критеріями «Определителя бактерий Берджи». Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Смита, Дж. Стейли и С. Уильямса, 2014. У дисертаційному дослідженні використані сучасні інформативні мікробіологічні, фізико-хімічні, математико-статистичні методи дослідження з використанням новітніх апаратів (скануючий електронний мікроскоп, рентгенівський спектрометр та ін.), реактивів та обладнання.

Одержані результати власних експериментальних досліджень послідовно і логічно викладені у чотирьох розділах, в яких розкрито мікробіологічне обґрунтування можливості використання нових композитних покриттів з протимікробними властивостями для стоматологічних імплантів.

Розділ 3 присвячений розробці на основі гідроксилапатиту 18 нових нанокompозитних покриттів для стоматологічних імплантів, які відрізнялись за якісним і кількісним складом, що володіли протимікробною дією з широким спектром та osteointegrating властивостями. Зразки створені за методом термодепозиції і вивчені їх фізико-хімічні властивості в Інституті прикладної фізики НАНУ. Антимікробна активність виготовлених експериментальних зразків нових нанокompозитних покриттів для стоматологічних імплантів описана у наступному розділі, який має 2 підрозділи. У першому підрозділі викладені результати протимікробної активності розроблених автором зразків нанокompозитних покриттів стосовно еталонних тест-штамів грам-позитивних і грам-негативних мікроорганізмів, що виявляються у патологічному матеріалі периімплантних захворювань. Другий підрозділ присвячений результатам дослідження антимікробної активності нових нанокompонентних покриттів стосовно клінічних штамів-збудників периімплантних захворювань.

Авторию доведено, що антимікробна і протигрибкова (антикандидозна) активність нанокompозитних покриттів імплантів обумовлена комбінованою дією їх компонентів-протимікробна дія обумовлена хітозаном, пролонгуючий ефект обумовлює колаген, що знаходить підтвердження в інших авторів. Цей розділ є основним у вивченні одержаних нанокompозитних покриттів для стоматологічних імплантів.

Серед багатьох проблем сучасної мікробіології, однією із актуальних є вивчення адгезивного процесу мікроорганізмів. Адгезія відіграє провідну роль при колонізації слизових оболонок макроорганізму. Цитадгезія мікроорганізмів детермінується з однієї сторони адгезивністю мікроорганізму, з іншої сторони - рецепторним апаратом клітин макроорганізму. Цілеспрямована дія компонентів покриття імплантів на цитадгезію мікроорганізмів вивчається автором. У розділі 5 представлені

результати вивчення впливу найефективніших в антимікробній активності нанокompозитних покриттів для стоматологічних імплантів за шифром 11,12 і 17 на процес адгезії в умовно-патогенних мікроорганізмів різних таксономічних груп. Показано, що нові нанокompозитні покриття №11,12 і 17 проявляють антицитадгезивну дію стосовно умовнопатогенних, і рівень антиадгезивної дії залежить від складу покриття. Найбільший ефект лімітування цитадгезії виявлений у покриття №12, до складу якого входить гідроксилапат, хітозан (0,1 г/л) і декаметоксин (0,025 г/л), який пригнічує процес цитадгезії кишкової палички і золотистого стафілакока на 39,9% і 27,4% відповідно.

Заключний розділ дисертації присвячений вивченню швидкості формування стійкості *E. coli* і *S. aureus* до дії нанокompозитів №11,12 і 17 різних за якісним і кількісним складом компонентів з протимікробною дією та остеointегруючими властивостями. Набуття резистентності ешерихіями і стафілакоками проходить за пеніциліновим типом.

Характеризуючи в цілому розділи власних досліджень автора, слід зазначити що Г.Є. Христян провів важливе у науково-практичному відношенні дослідження з мікробіологічного обґрунтування нових нанокompозитних покриттів для стоматологічних імплантів з метою профілактики періімплантних захворювань, що є важливим у стоматології.

Робота закінчується висновками і практичними рекомендаціями, які відображають основні наукові положення та одержані результати проведених фундаментально-практичних досліджень та є логічним завершенням дисертаційної роботи.

**Список використаних джерел** викладено на 25 сторінках із дотриманням чинних бібліографічних вимог МОН України, включає 197 джерело, з них 55 кирилицею та 142 латиницею.

**Відповідність дисертації спеціальності та профілю спеціалізованої вченої ради.** Дисертаційна робота "Протимікробні властивості нових композитних покриттів для стоматологічних імплантів" повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради Д 64.618.01 та спеціальності 03.00.07 - мікробіологія, медичні науки.

**Зауваження щодо змісту дисертації та автореферату.** При рецензуванні матеріалів дисертаційної роботи Христяна Г. Є. "Протимікробні властивості нових композитних покриттів для стоматологічних імплантів" виникли наступні зауваження:

- мали місце змістовна неточність деяких речень;
- технічні та орфографічні помилки та русизми.

Зазначені зауваження виправлені не мають принципового значення і не впливають на наукову та практичну оцінку дисертаційної роботи та її позитивну оцінку.



При детальному ознайомленні з дисертаційною роботою виник ряд дискусійних запитань, що пропонується для дискусії.

1. Скажіть, будь ласка, які мікроорганізми на Ваш погляд відіграють провідну роль в етіопатогенезі периімплантних захворювань?

2. З яких міркувань у Вашій роботі при розробки зразків нових стоматологічних покриттів було взято хітозан, іони срібла, деаметоксин, а не інші компоненти з протимікробними властивостями?

3. Який механізм антимікробної дії найбільш перспективних зразків розроблених покриттів?

4. ЧОМУ для визначення адгезії і резистентності нових зразків стоматологічних покриттів до мікроорганізмів використовували штами *E.coli* та *S.aureus*?

Викладені зауваження та поставлені дискусійні запитання не носять принципового характеру, не понижують позитивної оцінки дисертаційної роботи в цілому, а також розроблених Г.Є. Христяном основних наукових положень, висновків та одержаних результатів проведених експериментальних досліджень, направлених на мікробіологічне обґрунтування використання нових нанокompatитних антимікробних покриттів для стоматологічних імплантів.

#### **Висновок щодо відповідності дисертації встановленими вимогам**

Дисертаційна робота Христяна Геннадія Євгеновича на тему: "Протимікробні властивості нових композитних покриттів для стоматологічних імплантів" є самостійною завершеною науково-дослідною працею, яка містить принципово нові, науково обґрунтовані автором результати, що у сукупності вирішують конкретне науково-практичне завдання - мікробіологічне обґрунтування використання нових нанокompatитних покриттів для стоматологічних потреб, що мають суттєве значення для медичної науки - мікробіології, хіміотерапії інфекційних ускладнень рота, стоматології.

Дисертаційна робота Г.Є. Христяна за актуальністю теми, фундаментальним і практичним значенням відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старший науковий співробітник», затвердженого постановою Кабінетів Міністрів України від 27.07.2013 року № 567 зі змінами, внесеними згідно постанови Кабінету Міністрів України від 19.08.2015 р. № 656 та від 12.12.2015 р. № 1159 стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук. Згідно сказаного вище, Г.Є. Христян заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07-мікробіологія.

Офіційний опонент:  
професор кафедри мікробіології та вірусології ВДНЗ України  
"Буковинський державний медичний університет" МОЗ України  
доктор медичних наук, професор



